UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS HOTEL-DIEU

Année 1973 No

THESE

141

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Christian DEVRED

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 13 juin 1942 à PARIS (17e)

Présentée et soutenue publiquement le

LES FIBROSES DE LA MOELLE OSSEUSE HEMATOPOIETIQUE

A PROPOS DE 467 BIOPSIES MEDULLAIRES

Président: Monsieur le Professeur G.BILSKI-PASQUIER .

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS HOTEL-DIEU

Année 1973 No

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Christian DEVRED

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 13 juin 1942 à PARIS (17e)

Présentée et soutenue publiquement le

LES FIBROSES DE LA MOELLE OSSEUSE HEMATOPOIETIQUE

A PROPOS DE 467 BIOPSIES MEDULLAIRES

Président: Monsieur le Professeur G.BILSKI-PASQUIER .

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A M E S P A R E N T S

Avec toute mon affection

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549212_0018

A Monsieur le Professeur G. BILSKI - PASQUIER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Il a dirigé mes pas en hématologie,
et sa confiance m'est très précieuse.

Qu'il en soit ici remercié.

A Monsieur le Professeur J. BOUSSER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il a bien voulu me faire bénéficier
de sa riche culture hématologique.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. DIEBOLD

Maître de Conférence Agrégé d'Anatomie Pathologique
Biologiste des Hôpitaux de Paris

Il a inspiré le sujet de cette thèse et m'a accueilli dans son équipe.

Il m'a appris l'Anatomie Pathologique.

Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J. CAYLA

Médecin des Hôpitaux de Paris

Il m'a appris que la Rhumatologie
était une des grandes branches de
la Médecine Interne.

Je lui en sais gré.

Aux Maîtres qui ont assuré mon enseignement
dans les Hôpitaux de Paris :

Externat

- Monsieur le Professeur P.L. CHIGOT
- Monsieur le Professeur Et. BERNARD
- Monsieur le Professeur M. PERRAULT
- Monsieur le Professeur R. ANDRE
- Monsieur le Docteur Cl. BETOURNE
- Monsieur le Docteur J. SALET
- Monsieur le Professeur F. DELBARRE
- Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Internat

- Monsieur le Docteur J.A. LIEVRE
- Monsieur le Professeur G. BOUDIN
- Monsieur le Professeur J. BOUSSER
- Monsieur le Professeur Agrégé J. DIEBOLD
- Monsieur le Docteur A. RYCKEWAERT
- Monsieur le Professeur F. DELBARRE
- Monsieur le Professeur J. CATINAT
- Monsieur le Professeur M. LEGRAIN

Avec toute ma reconnaissance

LES FIBROSES DE LA MOELLE OSSEUSE HEMATOPOIETIQUE

A propos de 467 biopsies médullaires

P L A N

Page

INTRODUCTION

DEFINITION ET CLASSIFICATION DES MYELOFIBROSES 1

I.- Définition de la myélofibrose 2

II.- Eléments de la classification des Myélofibroses 3

A/ Constitution physico-chimique 4

B/ Rapports avec la trame normale 6

C/ Topographie 7

D/ L'ostéosclérose 8

APPLICATION A LA PATHOLOGIE HEMATOLOGIQUE 10

I.- Matériel et méthodes 11

II.- Etude analytique 13

- Leucoses aigues 13
- Syndromes myéloprolifératifs chroniques 17
- Infiltrations lymphoïdes de la moëlle 27
- Myélomes 29
- Maladie de Hodgkin 30
- Lymphosarcomes - Réticulosarcomes 39
- Métastases ostéo-médullaires 39

SIGNIFICATION DES MYELOFIBROSES 45

CONCLUSIONS 49

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

La trame fibrillaire de soutien de la moëlle osseuse hématopoïétique peut être le siège de modifications réactionnelles non spécifiques se traduisant par une MYELOFIBROSE, c'est-à-dire une augmentation anormale de la quantité de tissu conjonctif contenue dans cette moëlle (20, 52, 54) : la myélofibrose est ainsi une LESION ELEMENTAIRE de la moëlle. Les circonstances étiologiques de sa survenue sont variées, au cours d'affections primitivement hématologiques ou n'atteignant que secondairement la moëlle osseuse.

Les aspects morphologiques des myélofibroses sont très variés et les descriptions de la littérature (2, 20, 58) ne sont pas concordantes et homogènes : un même terme ne désigne souvent pas les mêmes lésions, alors que deux termes synonymes sont parfois employés à propos de lésions différentes. Le but de notre travail est donc de proposer une méthode simple de classification des myélofibroses, et de justifier cette classification par l'étude de la trame fibrillaire de soutien de la moëlle osseuse dans un certain nombre de maladies hématologiques, puisque tel est le matériel dont nous disposons.

Cette tentative d'uniformisation de la nomenclature des myélofibroses nous paraît d'autant plus nécessaire que la biopsie médullaire est actuellement un examen de routine (62) en hématologie : nous en avons relevé 1280 sur une période de 5 ans (1966 - 1971) dans le laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Hôtel-Dieu ; les problèmes posés par les myélofibroses sont donc du domaine quotidien de l'histo-pathologie.

DEFINITION ET CLASSIFICATION

DES MYELOFIBROSES

-=-=-=-

I.- DEFINITION

On appelle myélofibrose une fibrose de la moëlle osseuse hématopoïétique, c'est-à-dire une augmentation anormale de la quantité du tissu conjonctif contenue dans cette moëlle. Il s'agit donc de la localisation particulière d'un processus biologique très général. On peut utiliser indifféremment les termes de "fibrose" et de "sclérose" : "myélofibrose" et "myélosclérose" sont synonymes. Ni l'un ni l'autre de ces termes n'a d'implication étiologique ou nosologique : par exemple, la "myélofibrose" est un élément constitutif anatomique du syndrome de "myélofibrose primitive avec splénomégalie myéloïde", mais ces deux termes ne sont pas équivalents.

Pour affirmer l'existence d'une augmentation de la quantité de tissu conjonctif contenue dans la moëlle hématopoïétique, il faut comparer ce que l'on observe à ce qui est considéré comme étant normal.

Il nous semble donc indispensable de rappeler très brièvement les principales données de la littérature concernant la trame conjonctive fibrillaire normale de la moëlle osseuse (2, 9, 37, 39,49).

La trame fibrillaire de soutien n'est normalement bien visible qu'après imprégnation argentique. Elle apparaît alors constituée de filaments grêles de 0,2 à 2 mu de diamètre, tendus entre la périphérie des travées osseuses et les vaisseaux autour desquels ils forment une couronne plus dense. Sur les préparations histologiques courantes, ce réseau fibrillaire paraît discontinu du fait de la faible épaisseur de la coupe (5 mu). En fait, ces fibres forment en s'anastomosant entre elles un filet tridimensionnel continu, lâche, dont les logettes englobent soit des groupes d'une dizaine de cellules hématopoïétiques, soit des adipocytes, soit encore des lits vasculaires.

Notons encore que ces fibres sont normalement ramifiées. Deux particularités de la trame normale sont intéressantes à considérer :

a. La densité de la trame et la cellularité de la moëlle sont des éléments parallèles (10): la trame est d'autant plus épaisse et elle forme un réseau d'autant plus fourni et serré que la moëlle est plus riche en éléments hématopoïétiques : ce fait est physiologique, et il ne faut pas parler de myélofibrose devant une trame apparemment dense mais en fait normale, compte tenu de la richesse de la moëlle.

b. Il existe souvent une densification de la trame en trois endroits préférentiels :

- fibrose physiologique péri-vasculaire, le plus souvent réticulinique, mais contenant parfois quelques rares faisceaux de collagène.

- fibrose physiologique péri-osseuse, le long des lamelles.

- épaississement de la trame autour des ilôts lymphoïdes normaux de la moëlle (13).

II.- ELEMENTS DE LA CLASSIFICATION DES MYELOFIBROSES

La classification des différents aspects morphologiques des myélofibroses rencontrées au cours de circonstances pathologiques variées n'est pas envisagée de la même manière par tous les auteurs (2, 10, 20, 59). Il nous a donc paru utile de préciser les éléments qui nous semblent nécessaires pour caractériser une myélofibrose. Pour ce faire, nous nous réfèrerons à trois ordres de notions pour pouvoir, devant une myélofibrose donnée, la situer dans un cadre descriptif simple et, surtout, applicable à tous les cas rencontrés.

Les trois ordres de notions que nous nous proposons d'utiliser sont :

- une notion de constitution physico-chimique : quantité anormale de fibres dites de réticuline ou de fibres dites de collagène.

- une notion de rapport avec la trame normale : épaississement de la trame préexistante ou développement indépendant d'elle.

- enfin une notion de topographie : densité de la trame fibrillaire d'un endroit par rapport à un autre endroit d'un même prélèvement.

Ce n'est pas l'objet de ce travail que de constituer une étude exhaustive de ces trois ordres d'éléments. Il nous a toutefois paru indispensable de rappeler quelques données fondamentales concernant les connaissances actuelles sur ces problèmes, afin de mieux expliciter notre choix de ces trois ordres de données pour classer les myélofibroses.

A/ CONSTITUTION PHYSICO-CHIMIQUE

La trame fibrillaire de soutien de la moëlle osseuse hématopoïétique est normalement constituée de fibres dites de réticuline. Lorsque la quantité de ces fibres augmente, la myélofibrose réalisée est dite "réticulinique".

Mais il peut y avoir, au cours de fibroses médullaires, des modifications non seulement quantitatives, mais aussi qualitatives de la trame de soutien, l'augmentation du tissu conjonctif se traduisant alors par l'apparition de fibres de collagène ; la myélofibrose réalisée dans ces cas est dite "collagène".

1°) Le collagène est actuellement assez bien connu quant à sa composition physico-chimique et à sa structure moléculaire (44).

L'unité de base de la fibre de collagène est la molécule de tropo-collagène : poids moléculaire 380.000, longueur moyenne 2 820 Å.

Les chaînes de collagène sont formées de trois hélices mineures à pas gauche, tournant en une hélice à pas droit autour d'un axe commun.

En microscopie électronique, le caractère principal des fibres de collagène est leur striation périodique. L'ensemble formé par une bande sombre et une bande claire mesure 640 Å, soit le quart de la longueur des molécules de tropocollagène, qui sont décallées de 1/4 de leur longueur les unes par rapport aux autres.

Les réactions histochimiques du collagène s'expliquent par sa structure moléculaire et sa constitution chimique. La plus grande abondance des groupements aminés réactionnels par rapport aux groupements carboxyliques explique notamment l'acidophilie du collagène qui se colore par l'éosine, les colorants acides d'aniline (bleu d'aniline ou vert lumière des colorations trichromiques de MASSON), et par la picrofuschine de Von GIESON. Cette dernière méthode est considérée comme la plus élective des colorations du collagène, sans toutefois être spécifique de cette fibre (29).

2°) La réticuline est proche du collagène du point de vue physique et ultrastructural : spectre de diffraction des rayons X identique, périodicité de 640 Å en microscopie électronique pour les deux types de fibres.

C'est dans le domaine des analyses chimiques que les différences les plus notables entre réticuline et collagène sont notées

composition identique en acides aminés mais teneur élevée de la réticuline en glucides et surtout en lipides.

On a émis l'hypothèse d'une gaîne glucidique (43) ou glucido-lipidique (47) entourant et solidarisant les fibrilles protéiques, assurant les anastomoses caractéristiques des réseaux réticuliniques et rendant compte de leurs propriétés histochimiques : PAS positivité, basophilie et métachromasie induite, et surtout argyrophilie.

Notons qu'après imprégnation argentique, les fibres argyrophiles sont biréfringentes en lumière polarisée, ce qui constitue un des meilleurs moyens de mise en évidence des myélofibroses discrétes (9).

Comme y insistent certains auteurs, il semble exister une hétérogénéité des fibres argyrophiles (29) (47, 57) et il faudrait distinguer :

a) les fibres dites de "réticuline" qui sont celles dont nous avons envisagé les principales caractéristiques et qui constituent la trame fibrillaire de soutien normale de la moëlle osseuse.

b) les fibres argyrophiles de nature collagène simple, dépourvues de constituants glucido-lipidiques (donc PAS négatives) et qui se voient dans les tissus embryonnaires et de régénération.

B/ RAPPORTS DE LA MYELOFIBROSE AVEC LA TRAME NORMALE

La fibrose médullaire peut se faire soit par épaississement de la trame préexistante normale : la myélofibrose est dite SYSTEMATISEE ; soit indépendamment de cette trame préexistante : la myélofibrose est dite MUTILANTE.

a) Myélofibrose systématisée

Dans ce type de fibrose, la trame normale est épaissie. Les travées sont plus larges que normalement. L'aspect n'est plus celui de fines fibrilles mais d'épais écheveaux. Parallèlement à

cet épaississement de la trame, régulier ou moniliforme, les logettes délimitées par elle et contenant les cellules hématopoïétiques et les adipocytes paraissent plus petites que normalement. La myélofibrose systématisée est plus souvent réticulinique que collagène.

b) Myélofibrose mutilante

Dans cette variété de fibrose, l'augmentation de la quantité de tissu conjonctif se fait selon trois aspects morphologiques principaux :

- faisceaux fibreux minces et réguliers, souvent parallèles les uns aux autres,
- lames conjonctives épaisses et denses,
- plages étendues de tissu cicatriciel remplaçant tout ou partie du tissu hématopoïétique.

Mais surtout, le caractère principal de ce type de myélofibrose est de se développer de façon indépendante de la trame normale, d'empiéter sur elle, de la mutiler ou de la détruire.

La myélofibrose mutilante est beaucoup plus souvent collagène que réticulinique.

C/ TOPOGRAPHIE DE LA MYELOFIBROSE

La myélofibrose peut, du point de vue topographique, se présenter sous deux formes :

a) Myélofibrose diffuse : l'augmentation de la quantité de tissu conjonctif intéresse de façon égale l'ensemble de la moëlle du prélèvement considéré.

b) Myélofibrose localisée : l'augmentation de tissu conjonctif est partielle, se disposant selon trois modalités préférentielles :

- autour des vaisseaux,
- le long des travées osseuses,
- ou surtout au sein et/ou à la périphérie d'un ilot cellulaire pathologique, souvent nodulaire, dans une moëlle par ailleurs peu modifiée.

c) Les rapports de la myélofibrose avec les vaisseaux dépendent du caractère systématisé ou mutilant de cette fibrose. Les fibres des myélofibroses systématisées sont fréquemment allongées le long des vaisseaux ; elles peuvent entraîner une ectasie des sinus, surtout lorsqu'elles sont de nature collagène.

Les fibres des myélofibroses mutilantes sont augmentées en nombre autour des capillaires dits artériels ; les sinus peuvent être modifiés de deux façons différentes : ils peuvent être ectasiques, comme dans les cas précédents, ou au contraire ils peuvent être laminés par la myélofibrose.

D/ L'OSTEOSCLEROSE

Une myélofibrose collagène peut s'accompagner d'une augmentation de la quantité de tissu osseux du squelette, réalisant histologiquement une ostéosclérose et radiologiquement une ostéose condensante (51). L'ostéosclérose peut se former selon deux mécanismes : néo-ostéogénèse endostale ou métamorphique.

a) La néo-ostéogénèse endostale est caractérisée par un épaississement direct des lamelles osseuses : elles se recouvrent de tissu ostéoïde qui va secondairement se calcifier.

b) La néo-ostéogénèse métamorphique est caractérisée par l'apparition de tissu ostéoïde au sein d'une bande de fibrose collagène. Le tissu

ostéoïde ainsi constitué par métamorphisme va se calcifier. Le tissu osseux ainsi formé va s'étendre selon l'axe de la bande fibreuse qui lui a donné naissance, et va rejoindre les lamelles adjacentes. La jonction de ces lamelles néo-formées avec les lamelles préexistantes se fait à angle droit, ce qui est un caractère important pour leur reconnaissance (la jonction de deux lamelles normales se fait quant à elle à angle aigu).

-=-=-

A P P L I C A T I O N

A LA

P A T H O L O G I E H E M A T O L O G I Q U E

-=-=-

MATERIEL ET METHODES

Notre matériel se compose de 467 biopsies médullaires effectuées au cours de leucoses aigues (71 cas), de syndromes myéloprolifératifs (149 cas), d'infiltrations lymphoïdes de la moëlle osseuse (63 cas), de myélomes (24 cas), de maladies de Hodgkin (83 cas), de réticulo et lymphosarcomes (12 cas) et enfin de métastases ostéomédullaires (65 cas). Ces biopsies proviennent des services d'Hématologie du Pr. J. BOUSSER et du Pr. G. BILSKI-PASQUIER (HOTEL DIEU DE PARIS).

A/ TECHNIQUE DES BIOPSIES MEDULLAIRES

Le trocart habituellement utilisé pour obtenir le matériel biopsique dont nous disposons est le modèle de TANZER. Le prélèvement est en règle effectué à l'épine iliaque postéro-supérieure. Après désinfection cutanée soigneuse, on fait une anesthésie locale à la xylocaïne, plan par plan, en insistant sur le périoste. Le trocart muni de son mandrin pointu est enfoncé perpendiculairement à la peau sans qu'il y ait besoin d'incision cutanée ; il est solidement fiché dans la corticale externe de l'os par quelques mouvements de rotation. Le mandrin est enlevé doucement et le cylindre emporte-pièce est enfoncé dans l'os sur 1 à 1,5 cm par des mouvements de rotation de faible amplitude. En fin de forage, il faut briser la base de la carotte osseuse par quelques mouvements de circumduction large, puis retirer l'ensemble.

Quelques étalements sur lames sont effectués à partir du suc médullaire qui sourd à l'extrêmité de la carotte ; celle-ci est enfin chassée dans un flacon de fixateur à l'aide d'un mandrin mousse.

CONTRE-INDICATIONS :

Elles sont exceptionnelles. Bien que nous n'ayons jamais observé d'accident, il nous semble prudent de ne pas effectuer de biopsie médullaire au cours des fibrinolyses et des syndromes hémorragiques constitutionnels ainsi que durant un syndrome septicémique.

INCIDENTS :

Ils sont rares et minimes. Nous n'avons observé que quelques cas de discret hématome et de légères douleurs dans les 48 heures suivant la biopsie.

B/ TECHNIQUE HISTOLOGIQUE

Les fragments biopsiques sont fixés et simultanément décalcifiés par un séjour de 48 heures dans le Bouin trichloracétique. L'inclusion se fait en paraffine. L'épaisseur des coupes est de 5 mu.

Les colorations utilisées à titre systématique sont :

- une hématéine-éosine pour l'étude topographique générale,
- une imprégnation argentique (Gordon-Sweet) pour mettre en évidence les fibres argyrophiles.
- une picro-fuschine de Von Gieson et un trichrome de MASSON pour caractériser ces fibres de collagène.

Dans certains cas, nous avons également réalisé des colorations de May-Grunwald-Giemsa (pour étude cytologique fine) et des P.A.S. (pour mettre en évidence les mucopolysaccharides).

ETUDE ANALYTIQUE

LEUCOSES AIGUES

Nous avons relevé 71 biopsies médullaires effectuées chez des malades atteints de leucose aigue. 14 de ces biopsies montrent une myélofibrose. Nous avons ajouté à ce matériel 3 prélèvements autopsiques, essentiellement dans le but de mieux suivre l'évolution des lésions, ce qui porte à 17 le nombre des préparations étudiées (chez 9 malades). Ces observations ont déjà fait l'objet d'une étude séparée (63).

Il n'y avait chez aucun de ces malades, ni douleur osseuse, ni lésion radiologique du squelette.

1°/ Etude analytique des lésions

Nous avons étudié pour chacune de ces 17 lames, outre le type de la myélofibrose :

- la richesse en moëlle normale,
- l'importance de l'infiltration leucoblastique,
- l'état de la vascularisation de la moëlle.

Ces éléments sont rassemblés dans le tableau n° 1.

Toutes ces observations sauf une, sont assez homogènes quant au type de la myélofibrose : elle est réticulinique, intense et systématisée ; lorsqu'il s'y ajoute une fibrose collagène, elle est discrète et forme quelques bandes mutilantes rares et fines. Une seule observation (n° 6) comporte une myélofibrose essentiellement collagène, très intense et très mutilante.

2°/ Systématisation anatomo-clinique

Les observations de nos malades peuvent être schématiquement réparties en 4 groupes.

a) Myélofibrose d'emblée, essentiellement réticulinique intense, systématisée, diffuse, avec quelques bandes mutilantes de collagène, observées sur une leucose aigue myéloblastique avec ponction blanche (obs. n° 1, 2 et 3) (photo n° 2). Ces 3 cas ont été d'évolution rapidement mortelle.

b) Myélofibrose d'emblée, réticulinique dense, systématisée, localisée, observée sur une leucose aigue lymphoblastique avec ponction richement cellulaire (obs. n° 4 et 5) : ces deux cas ont été d'évolution plus prolongée, puisque ces malades étaient encore en vie après respectivement 12 et 18 mois.

c) Myélofibrose collagène intense, mutilante, avec hyperplasie et dystrophie granuleuse et mégacaryocytaire : un cas (obs. n° 6). Un mois plus tard, une leucoblastose périphérique à 14 000/mm3 (monoblastes) a été constatée précédant le décès.

d) Myélofibrose essentiellement réticulinique, systématisée, localisée, au cours de l'évolution d'une leucose aigue durant le traitement (obs. n° 7, 1ère B.M. et obs. n° 9), soit lors d'une rémission (obs. n° 7, 2ème B.M. et obs. n° 9 A) ou lors d'une rechute (obs. n° 7, 3ème B.M. et obs. n° 8).

3°/ Fréquence et incidences pratiques de l'existence d'une myélofibrose au cours d'une leucose aigue

a.- La fréquence la myélofibrose au cours des leucoses aigues est estimée de façon variée selon les auteurs :

- aucune fibrose pour DUHAMEL (21) sur 33 biopsies initiales.

- fibrose présente 17 fois sur 36 biopsies pour DUMONT (26),
- 14 fois sur 71 biopsies dans nos propres observations.

La raison de ces variations est sans doute à chercher dans la disparité du matériel de chacun des auteurs et dans leurs critères de définition d'une myélofibrose.

b.- Influence sur la difficulté du diagnostic de leucose aigue. L'existence d'une myélofibrose qui enserre les cellules hématopoïétiques dans une sorte de filet, explique un certain nombre de ponctions "blanches" (61). Dans cette circonstance, la biopsie médullaire est le seul moyen de faire le diagnostic de leucose. Il faut donc, devant toute ponction sternale ne ramenant que peu ou pas de suc médullaire, faire une biopsie qui montrera parfois une moëlle très riche mais dont les éléments cellulaires sont prisonniers d'un filet fibreux dense.

c.- Valeur pronostique. L'existence d'une myélofibrose d'emblée semble de pronostic défavorable dans les leucoses aigues myéloblastiques. Nos observations n° 1, 2 et 3 ont eu ainsi une évolution rapidement fatale. Ceci est en accord avec les travaux de DUMONT (26) et KUNDEL et coll. (35).

Par contre, une myélofibrose d'emblée sur une leucose aigue lymphoblastique ne semble pas avoir d'influence pronostique: comme nous l'avons déjà signalé, nos malades n° 4 et 5 étaient encore en vie respectivement 12 et 18 mois après le début de la maladie.

d.- Influence sur la conduite du traitement. L'impossibilité de ponctions sternales répétées (puisque "blanches"), complique la surveillance du traitement. D'autre part, la sensibilité des cellules aux drogues myélo-aplasiantes et les possibilités de régénération post-aplasie thérapeutique ne sont sans doute pas les mêmes lorsqu'il existe une myélofibrose.

Ces éléments devraient peut-être entrer en ligne de compte pour ajuster au mieux la posologie des médicaments.

e.- Importance nosologique. La constatation d'une myélofibrose d'emblée sur une leucose aigue pose le problème des rapports nosologiques de cette situation d'une part avec la "myélofibrose maligne" de LEWIS et SZUR (37), ou "myélofibrose aigue" de BERGSMAN et VAN SLYCK (4), et d'autre part avec la transformation blastique précoce d'une splénomégalie myéloïde.

N° OBS.	TYPE DE la L.A.	NATURE du PRELEVEMENT	DATE PAR RAPPORT au début de L.A.	MOTIF B.M	TYPE de la MYELOFIBROSE	RICHESSE en MOELLE nle	INFILTRATION LEUCOBLAST.	VASCULARISATION de la MOELLE
1	LAM	B.M.	Début	P.Bl.	R+++C+/S.D./M.L.	0	+++	Nle
		Autopsie	Rémission	/	R+++/S.D.	0	0	Sinus ectasiques
2	LAM	B.M.	Début	P.Bl.	R+++C+/S.D./M.L.	+	++	Nle
3	LAM	Autopsie	1 sem. après Tt	/	R+++C+/S.D./M.L.	0	+++	Nle
4	LAL	1ère B.M.	Début	Syst.	R+++/S.L.	0	+++	Sinus ectasiques
		2ème B.M.	1 mois après Tt	Syst.	R+++/S.L.	+	+	Nle
5	LAL	1ère B.M.	Début	Syst.	R+++/S.L.	0	+++	Sinus ectasiques
		2ème B.M.	18 j. après Tt	Syst.	R+++/S.L.	0	+++	Sinus ectasiques
		3ème B.M.	Rémission	Syst.	R+++/S.L.	+	+	Nle
6	LAMono	1ère B.M.	Début	P.Bl.	R+++C+++/M.D.	granuleux mégacaryo.	0	Sinus ectasiques
		2ème B.M.	15 j. après Tt	P.Bl.	R+++C+++/M.D.	granuleux mégacaryo	0	Sinus ectasiques
7	LAM	1ère B.M.	17 j. après Tt	P.Bl.	R+++/S.D.	0	+	Sinus ectasiques oedème +++
		2ème B.M.	Rémission	P.Bl.	R+++C+/S.L.	++	0	Sinus ectasiques oedème ++
		3ème B.M.	Rechute	P.Bl.	R+++/S.L.	+	+	oedème +
8	LAI	B.M.	Rechute	P.Bl.	R+++/S.L.	0	++	Sinus ectasiques
9	LAI	B.M.	1 mois après Tt	Syst.	R+++/S.L.	++	+	Nle
		Autopsie	Rémission	/	R+++/S.L.	++	0	Nle

TABLEAU N° 1: Etude analytique des 9 observations de myélofibrose au cours de leucoses aiguës.

R = Réticulinique C = Collagène S = Systématisée M = mutilante
L = Localisée D = Diffuse P;Bl. = Ponction blanche

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS CHRONIQUES

La notion de syndrome myéloprolifératif, due à DAMESHEK (15), permet de regrouper dans un même cadre nosologique des affections apparemment différentes. Selon cette conception, chacune des lignées cellulaires normalement présentes dans la moëlle hématopoïétique peut proliférer pour son propre compte :

- Lignée granuleuse === leucose myéloïde chronique
- Lignée érythroblastique === polyglobulie de Vaquez
- Lignée réticulo-histiocytaire === myélofibrose primitive avec splénomégalie myéloïde.
- Lignée mégacaryocyte plaquettaire === thrombocytémie essentielle

L'existence de formes intermédiaires et de formes de passage d'un syndrome myéloprolifératif à un autre est un argument sérieux en faveur de ce regroupement nosologique, mais ne rend pas aisée l'étude de séries homogènes. Afin de préciser au mieux l'aspect histologique de chacun de ces syndromes, nous avons pris le parti de ne retenir que des cas de diagnostic assuré, correspondant à une définition précise que nous signalerons pour chaque type.

Leucose Myéloïde Chronique

Nous avons étudié 44 biopsies médullaires effectuées au cours de leucose myéloïdes chroniques, maladie à la définition de laquelle concourent trois éléments (55) :

- prolifération myéloïde exagérée,
- existence d'une anomalie chromosomique particulière, (chromosome Ph 1)
- terminaison quasi constante par une "crise blastique".

A/ Description des lésions : l'étude de la trame fibrillaire de soutien et de la richesse cellulaire de la moëlle nous a permis de classer nos observations en 4 groupes :

1) Image histologique habituelle (27 cas) : trame fibrillaire normale dans une moëlle très riche, avec hyperplasie des éléments granuleux à tous les stades de leur maturation.

2) Myélofibrose essentiellement réticulinique, systématisée diffuse, parfois accompagnée de quelques fibres de collagène : 10 cas, dont 8 dans une moëlle riche avec hyperplasie granuleuse et 2 dans une moëlle en aplasie médicamenteuse.

3) Myélofibrose collagène mutilante, diffuse ou localisée en plages : 5 cas dont 3 dans une moëlle riche avec hyperplasie granuleuse et 2 dans une moëlle aplasique.

4) Un problème particulier est représenté par " l'acutisation blastique" terminale de la maladie et dont l'image histologique est caractérisée par une infiltration myéloblastique de la moëlle (3 cas). Nous n'avons pas observé de modifications caractéristiques de la trame correspondant à cette acutisation puisque nous avons une fois une trame normale; une fois une myélofibrose réticulinique systématisée diffuse et la dernière fois une myélofibrose collagène mutilante.

B/ Commentaires :

1) La fréquence de la myélofibrose au cours de la leucose myéloïde chronique n'est pas négligeable, puisqu'elle est chiffrée à 22 % par GRALNICK et coll. (30), à 24 % par TANZER et coll. (53) et, pour nous-même, à 23 % de myélofibrose réticulinique systématisée et 11 % de myélofibrose collagène mutilante.

2) L'acutisation blastique terminale ne s'accompagne pas forcément de myélofibrose et, lorsqu'elle existe, elle ne revêt pas de type particulier ; c'est ce que nous avons constaté sur 3 cas, constatation d'ailleurs très classique (45).

3) L'incidence pronostique de l'existence d'une myélofibrose semble être importante au cours des leucoses myéloïdes chroniques. GRALNICK et coll. (30) distinguent ainsi :

- les myélofibroses d'emblée, sans incidence pronostique,
- les myélofibroses survenant au cours de l'évolution, de mauvaise incidence pronostique.

Maladie de Vaquez

Nous avons réuni 51 biopsies médullaires, effectuées au cours de polyglobulies primitives de Vaquez, et répondant aux critères de définition de MODAN (40) : outre l'excès de globules rouges, il existe au moins 3 des signes suivants : hyperleucocytose, hyperplaquettose, splénomégalie, chiffre normal ou élevé des phosphatases alcalines leucocytaires, aspect franchement prolifératif de la moëlle à la biopsie médullaire, saturation matérielle normale en oxygène.

A/ Description des lésions :

1) L'image histologique habituelle (34 cas) montre une moëlle hyperplasique souvent en érythroblastes, toujours en mégacaryocytes. Il n'y a pas de modifications de la trame fibrillaire de soutien.

2) Une myélofibrose réticulinique systématisée diffuse est notée 7 fois, là encore dans une moëlle très riche avec hyperplasie érythroblastique et mégacaryocytaire.

3) Une myélofibrose collagène mutilante, avec ou sans ostéosclérose et située dans une moëlle pauvre, est notée 9 fois. Cet aspect histologique est identique à celui réalisé par la splénomégalie myéloïde dans son stade le plus évolué.

B/ Commentaires :

1) La fréquence de la myélofibrose au cours de la maladie de Vaquez est diversement appréciée et les chiffres varient de

16 % pour BERNADOU et coll. (6) à 60 % pour DUHAMEL et coll. (24) en passant par 32 % pour nous-même.

2) Le passage de la maladie de Vaquez vers l'ostéomyélosclérose au fur et à mesure de l'évolution, avec ou sans action favorisante du traitement par le P 32 est un point très discuté (6, 7, 16, 24, 48). Il nous semble que le nombre de biopsies itératives citées dans la littérature n'est pas suffisant pour se faire une opinion sur ce point et que seule une pratique plus systématique des biopsies médullaires permettrait de répondre à cette question.

Thrombocytémies primitives

Nous n'avons relevé que 5 cas de thrombocytémies primitives, affection définie par une augmentation permanente du chiffre des plaquettes au-dessus de 1 million/mm3, non associée à une maladie de Vaquez ou à une leucose myéloïde chronique, et sans que l'on trouve une des étiologies passiblement responsable d'élévation "secondaire" du nombre des plaquettes (5). La trame est toujours normale dans nos cas, et ce dans une moëlle très riche notamment en mégacaryocytes. Cette image histologique est identique à celle décrite par DUHAMEL (19) à propos de 4 cas.

Splénomégalies myéloïdes

Nous avons étudié 49 biopsies médullaires effectuées au cours de splénomégalies myéloïdes primitives répondant à la définition donnée par RAPPAPORT (45) : " panmyélose progressive caractérisée par une fibrose intra-médullaire, une prolifération mégacaryocytaire atypique et une métaplasie myéloïde de la rate, du foie et des ganglions lymphatiques ". La fibrose médullaire fait donc partie intégrante de la définition de cette maladie et son importance diagnostique est, par là même, fondamentale. Les lésions histologiques ostéomédullaires de la splénomégalie myéloïde ont été très étudiées (8, 11, 14, 33, 59) et nous préciserons surtout ici la fréquence des différents types de lésions que nous avons constatés sur nos propres observations.

A/ Etude analytique des lésions : les lésions histologiques élémentaires ostéomédullaires au cours des splénomégalies myéloïdes primitives sont au nombre de 4 (11) : fibrose, raréfaction du tissu adipeux, modifications du tissu myéloïde, anomalies de la vascularisation (Tableau n° 2).

1) La fibrose est l'élément majeur, indispensable au diagnostic (8, 14, 42, 58). Cette fibrose, toujours diffuse, peut être de deux types :

a.- le type le moins fréquent (11 fois) est une fibrose réticulinique systématisée avec épaississement et multiplication des fibres qui réalisent un filet à mailles étroites. Il y a parfois dans cette forme quelques rares fibres collagènes disséminées.

b.- le type le plus fréquent (38 fois) est une fibrose collagène mutilante, souvent très dense, disposée en faisceaux parallèles et détruisant le tissu hématopoïétique normal (Photo n° 3).

Les lamelles osseuses peuvent être soit normales (14 fois) soit augmentées en nombre et en épaisseur par néo-ostéogénèse métamorphique et/ou endostale (35 fois). L'ostéosclérose ne se voit que lorsqu'il existe une fibrose collagène abondante dans les espac médullaires.

2) La raréfaction du tissu adipeux est très fréquente (42 fois). Il est remplacé soit par un tissu myéloïde hyperplasique, soit par une fibrose collagène dense.

3) Les modifications du tissu myéloïde sont quantitatives et qual tatives.

a.- sur le plan quantitatif, le tissu myéloïde peut être hyperplasique (25 fois) ou hypoplasique (6 fois). La lignée mégacaryocytaire est, le plus souvent, très nettement hyperplasique ou, à tout le moins, en cas d'hypoplasie myéloïde globale, elle est moins touchée que par les autres lignées.

b.- sur le plan qualitatif, il existe de façon quasi constante une dystrophie mégacaryocytaire, marquée soit par des cellules petites à noyau pycnotique soit, au contraire, par des cellules très volumineuses avec un retard de maturation nucléo-cytoplasmique. Anormaux dans leur morphologie, les mégacaryocytes le sont également dans leur disposition et ils tendent à se grouper, soit en amas, soit en files le long des faisceaux fibreux médullaires.

4) La vascularisation de la moëlle se fait enfin de façon très anormale, avec parfois des flaques d'oedème et surtout une ectasie sinusale très fréquente (25 fois) et très importante.

B/ Etude synthétique des images observées : l'étude de nos 49 cas nous a montré qu'une systématisation des images observées était possible en 3 types, s'inspirant de la description de JACQUILLAT et coll. (33).

1) Le type 1 (5 cas) est caractérisé par :

- une myélofibrose essentiellement réticulinique,
- des lamelles osseuses normales,
- une diminution du tissu adipeux,
- une hyperplasie myéloïde avec hyperplasie et dystrophie mégacaryocytaire,
- une vascularisation normale.

2) Le type 2 (30 cas) est caractérisé par :

- une myélofibrose réticulinique et surtout collagène, mutilante, diffuse,
- une ébauche de néo-ostéogénèse surtout endostale,
- une disparition quasi complète du tissu adipeux,

- une hyperplasie myéloïde intense avec hyperplasie et dystrophie mégacaryocytaire,
- une ectasie des sinus veineux.

3) Le type 3 (14 cas) est caractérisé par :

- une myélofibrose intense, collagène, diffuse et mutilante,
- une néo-ostéogénèse importante, endostale et métamorphique,
- une disparition quasi totale des éléments adipeux,
- une aplasie myéloïde presque complète avec cependant persistance de quelques mégacaryocytes dystrophiques,
- une ectasie sinusale importante,
- un nombre accru de capillaires dits "artériels".

C/ Interprétation des lésions :

1) Sur le plan anatomo-clinique, le regroupement des biopsies en trois types n'est pas d'une rigueur absolue et certains cas sont difficiles à classer dans un type donné. Cette systématisation nous semble cependant présenter un grand intérêt, car elle permet de mieux cerner l'évolution des lésions et les rapports entre celles-ci et la symptomatologie clinique. Nos constatations rejoignent celles d'autres auteurs (11, 19, 45) selon lesquels il existe un parallélisme entre le type des lésions et la durée d'évolution de la maladie.

Le schéma évolutif serait le suivant :

- type 1 : - fibrose réticulinique avec hyperplasie myéloïde modérée,
  - état hématologique peu perturbé.
- type 2 : - fibrose collagène avec hyperplasie myéloïde intense
  - splénomégalie volumineuse avec myélémie franche.

N° OBS.	MYELOFIBROSE		OS	TISSU ADIPEUX	TISSU MYELOIDE		SINUS VEINEUX	TYPE
	RET.	COLL.			RICHESSE	méga-caryo.		
1	+	+++	N	0	+	+	N	2
2	++	++	N	0	++	++	N	2
3	+++	+	N	N	++	++	N	1
4	+++	+	↗	↘	++	++	N	1
5	++	+	N	0	++	+++	N	2
6	++	++	↗	↘	+	++	E	2
7	+	+	↗	↘	+	++	E	2
8	+	++	↗↗	0	0	+	E	3
9	++	++	↗	↘	++	++	N	2
10	+	+++	↗↗	↘	++	++	N	2
11	+	++	↗	↘	++	++	E	2
12	++	++	↗	↘	++	++	E	2
13	++	+++	↗↗	0	+	++	N	3
14	++	++	↗↗	0	+	++	↘	3
15	++	++	↗	↘	+	++	E	2
16	++	+	N	↘↘	++	++	N	2
17	++	++	↗	N	+	+	N	2
18	++	++	↗	N	+	+	N	2
19	++	++	↗	N	+	+	N	2
20	++	+++	↗↗	0	0	+	E	3
21	++	+++	↗↗	↘	+	++	↘	3
22	++	+++	↗↗	↘	++	++	E	3
23	++	+++	↗	↘↘	++	++	↘	2
24	++	+++	↗↗	0	+++	++	↘	2
25	++	++	↗	↘	+	+	E	3
26	++	++	↗	↘	+	++	N	2
27	++	++	↗↗↗	0	0	+	E	3

N° OBS.	MYELOFIBROSE		OS	TISSU ADIPEUX	TISSU MYELOIDE		SINUS VEINEUX	TYPE
	RET.	COLL.			RICHESSE	méga caryo.		
28	+	+	N	↘	+++	++	↘	2
29	++	+	N	0	+++	++	E	2
30	+	+	N	0	+++	++	↘	2
31	++	+++	↗↗	↘	+	++	E	3
32	++	+++	↗↗	↘	+	++	E	3
33	++	+++	↗↗	0	0	+	E	3
34	++	+	↗	N	+	+	N	1
35	++	+++	↗	↘	+	++	E	3
36	++	++	↗	↘	++	++	E	2
37	++	++	N	↘	+	++	E	1
38	+	+	N	N	++	++	N	2
39	++	+++	N	↘↘	+++	++	E	2
40	++	++	N	↘	++	++	E	2
41	++	++	↗	N	++	++	E	2
42	++	++	↗	↘	++	++	N	2
43	++	+++	N	↘	+	++	E	2
44	++	++	↗	0	0	+	E	3
45	++	++	↗	↘	++	++	N	2
46	++	++	↗↗	↘↘	+ –	+	E	3
47	+++	+	N	↘	++	+	E	1
48	++	+++	↗	0	+++	++	N	2
49	++	++	N	↘	+++	++	E	2

TABLEAU N° 2 : Etude analytique des caractéristiques de 48 biopsies médullaires au cours de splénomégalies myéloïdes.

- type 3 : - fibrose collagène majeure et ostéosclérose étouffant le tissu myéloïde,
  - splénomégalie monstrueuse avec pancytopénie.

Nous n'avons malheureusement que 3 cas de biopsies itératives au cours des splénomégalies myéloïdes (N° 1 et 48, 14 et 22, 37 et 39). Ces observations montrent cependant une évolution de la fibrose et de la cellularité médullaire qui est en faveur de cette notion d'évolution des lésions en fonction de l'ancienneté de la maladie.

2) Sur le plan physiopathologique, la myélofibrose de la splénomégalie myéloïde primitive est responsable de l'étouffement médullaire observé dans le type 3. Elle rend compte également de la disposition anormale des mégacaryocytes, qui sont comme tendus et étirés le long des fibres de collagène, et de l'ectasie des sinus dont les parois sont étirées par une sclérose centrifuge.

EN RESUME

Au cours des syndromes myéloprolifératifs, la fibrose représente un élément indispensable au diagnostic de splénomégalie myéloïde primitive où elle est surtout collagène et mutilante (78 %), plus rarement réticulinique systématisée (22 %). Elle s'intensifie au cours de l'évolution de la maladie et rend compte de l'étouffement médullaire terminal. Cette fibrose est moins fréquente au cours des leucoses myéloïdes chroniques (34 %), mais elle constitue un élément de pronostic défavorable lorsqu'elle survient au cours de l'évolution. Son incidence est, dans nos cas, de 32 % au cours de la maladie de Vaquez. Nous n'avons enfin pas observé de fibrose médullaire dans les rares cas de thrombocytémie essentielle que nous avons observés.

-=-=-

INFILTRATIONS LYMPHOIDES DE LA MOELLE

Nous avons recueilli 63 observations d'infiltration lymphoïde de la moëlle osseuse. Nous préférons regrouper nos cas dans un tel cadre anatomique descriptif, sans implication physio-pathologique. On tend en effet actuellement à démembrer ces états, et la notion même de syndrome lymphoprolifératif est remise en cause, au profit de celle de syndrome lympho-accumulatif (17).

Pour parler d'infiltration lymphoïde, il faut par ailleurs que la quantité de lymphocytes soit nettement supérieure à la normale et il ne faut pas prendre pour pathologiques les ilôts lymphoïdes normaux de la moëlle osseuse (13).

Dans le cadre ainsi défini, il semble que l'on puisse individualiser trois tableaux différents : la leucose lymphoïde chronique, la maladie de Waldenström et ce que nous appellerons une "infiltration lymphoïde avec myélofibrose et histiocytose".

A/ Leucose Lymphoïde chronique : 47 cas

Cette maladie est définie par une accumulation anormale de lymphocytes (28). Sur les biopsies médullaires, l'infiltration lymphocytaire peut être diffuse ou nodulaire, ou interstitielle, sans que ceci, d'après nos constatations, implique une quelconque différence en ce qui concerne la symptomatologie clinique et le pronostic de la maladie.

1.- Infiltration diffuse (32 cas) : elle se fait sous la forme de nappes denses de petits lymphocytes ; il y a étouffement de la lignée myéloïde qui disparaît totalement ou ne persiste plus que sous forme de petits ilôts dispersés ; la trame est soit normale (23 fois), soit hyperplasique (11 fois), ébauchant alors une discrète myélofibrose réticulinique systématisée diffuse, parfois mêlée de quelques rares fibres de collagène.

2.- Infiltration nodulaire (4 cas) : les petits lymphocytes tassés les uns contre les autres, forment des nodules arrondis à limite floue ; il n'y a pas de centre clair ; les éléments myéloïdes normaux sont repoussés à la périphérie des nodules ; la trame fibrillaire est normale dans nos 4 cas.

3.- Infiltration diffuse avec ébauche de formations nodulaires (8 cas) : l'aspect réalisé est intermédiaire entre les deux aspects précédents ; la trame est normale 7 fois ; il existe une seule fois une très discrète myélofibrose réticulinique systématisée diffuse.

4.- Infiltration interstitielle (3 cas) : les petits lymphocytes sont plus nombreux que normalement, éparpillés au sein des éléments myéloïdes normaux ; la trame fibrillaire est normale dans nos cas.

B/ Maladie de Waldenström :

Individualisée sur des critères biochimiques (élévation importante du taux sérique sérique des IgM de type monoclonal). La maladie de Waldenström a une image histopathologique particulière. Sur nos 13 biopsies médullaires :

- l'infiltration est diffuse 6 fois, nodulaire 3 fois, diffuse et nodulaire 2 fois, interstitielle 2 fois.
- la population cellulaire infiltrante est formée de petits lymphocytes 1 fois et, les 12 autres fois, de petits lymphocytes, de cellules de morphologie lymphoplasmocytaire contenant parfois une vacuole intranucléaire PAS positive, et enfin des plasmocytes en nombre significativement augmenté.
- la trame fibrillaire est normale 5 fois ; il existe 8 fois une fibrose réticulinique systématisée, avec quelques rares fibres de collagène, d'intensité modérée, localisée aux zones où siège l'infiltration lymphoïde.

C/ Infiltration lymphoïde avec Myélofibrose et Histiocytose : 3 cas

Cette éventualité est rare, et l'image histologique observée est celle d'une infiltration en nappe de cellules lymphocytaires et histiocytaires avec une myélofibrose réticulinique systématisée importante. Cet aspect se rapproche de la "myélofibrose lymphoïde" décrite par DUHAMEL et GUERRA (22), et de l' "histiolymphocytose" décrite par FLANDRIN (27), et de la réticulo-endothéliose de BOURDONCLE, ce qui fait que la nosologie de nos propres cas nous paraît difficile à déterminer et que nous les avons placés dans le cadre d'une "infiltration lymphocytaire avec myélofibrose et histiocytose".

EN RESUME

Une discrète myélofibrose réticulinique systématisée avec quelques rares fibres de collagène se voit dans 25 % des cas de leucose lymphoïde chronique (36 % pour FLANDRIN (28)). Il n'y a pas de corrélation entre la myélofibrose et le type de l'infiltration lymphoïde.

Cette myélofibrose est plus fréquente dans la maladie de Waldenström (62 %) (52 % pour FLANDRIN) et son intensité est plus forte cette notion est en concordance avec les données de la littérature (36) et constitue un argument diagnostique à ajouter au polymorphisme de l'infiltrat lymphoïde (petits lymphocytes, cellules lymphoplasmocytaires plasmocytes) et à l'existence de vacuoles intra-nucléaires PAS positives

Enfin, la myélofibrose est par définition constante dans l'infiltration lymphoïde avec myélofibrose et histiocytose, et constitue donc un argument essentiel pour le diagnostic.

MYELOME

24 biopsies médullaires ont été effectuées au cours de myélomes. Ces biopsies montrent un envahissement plasmocytaire en nappes (21 fois) ou plus rarement sous forme de nodules (1 fois). Nous n'avons jamais observé dans ces cas avec plasmocytose tumorale, de

modifications de la trame fibrillaire de soutien au sein de la prolifération maligne ; une "abondance de fibres de réticuline" est considérée comme possible mais rare par RAPPAPORT (45). Deux fois cependant, nous avons observé des trousseaux fibreux bordant les lamelles osseuses, reliquats probables de leur résorption par la prolifération plasmocytaire.

Deux cas sans prolifération plasmocytaire médullaire correspondaient soit à un plasmocytome solitaire (1 cas), soit à une infiltration médullaire par une substance amyloïde, d'une telle intensité qu'aucun plasmocyte n'était visible (1 cas).

MALADIE DE HODGKIN

Nous avons examiné 83 biopsies médullaires effectuées chez des malades ayant une maladie de Hodgkin. Nous avons également précisé pour chacun de ces malades le stade clinique d'extension (I à IV) et l'évolutivité (A ou B) de leur maladie selon la classification actuelle (41). Il n'y avait dans aucun cas ni douleur osseuse ni lésion radiologique du squelette.

1°. Etude analytique des lésions

Pour chacune de ces 83 biopsies, nous avons cherché :

- la présence éventuelle d'une myélofibrose et le type de celle-ci,
- l'existence ou non d'un granulome et sa composition cellulaire,
- la présence éventuelle de cellules de Sternberg.

Nous n'avons observé dans aucun cas de modification des lamelles osseuses ou d'anomalies de la vascularisation.

2°. Systématisation des aspects histologiques

Les données ainsi recueillies permettent de regrouper les aspects histologiques observés en 4 types (Tableau n° 3).

1) Myélofibrose localisée avec granulome et cellules de Sternberg (8 cas).

a) La myélofibrose. Elle est réticulinique et collagène, réalisant une augmentation à la fois des fibres argyrophiles et des fibres colorées par les méthodes de mise en évidence du collagène.

Elle est systématisée et mutilante, réalisant à la fois une augmentation d'épaisseur des fibres normales préexistantes et l'apparition de faisceaux fibreux minces et réguliers se développant indépendamment de la trame normale et empiétant sur elle.

Enfin, elle est localisée, réalisant au sein de la moëlle normale des nodules de tissu fibreux (2 à 3 par coupe en moyenne), qui attirent immédiatement l'attention lors de l'examen de la préparation à un faible grossissement. Ce caractère localisé de la myélofibrose est très particulier et ce caractère à lui seul très évocateur de la localisation médullaire de la maladie de Hodgkin, nous la reverrons.

b) Le granulome. Il est polymorphe, constitué de lymphocytes, de plasmocytes, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, et surtout, de cellules réticulaires présentant des caractères de malignité plus ou moins accentués.

c) Les cellules de Sternberg. Elles sont en nombre souvent réduit, aussi faut-il les chercher avec une grande attention, la constatation d'une seule d'entre elles, comme cela est arrivé une fois, suffisant à faire classer la biopsie dans ce groupe.

2) Myélofibrose localisée avec granulome sans cellule de Sternberg (5 cas).

La myélofibrose et le granulome sont en tous points identiques à ceux décrits dans le groupe précédent, la seule différence étant que l'on n'observe pas ici de cellule de Sternberg authentique.

3) Myélofibrose diffuse, sans granulome, avec cellules de Sternberg (1 cas) (ob. n° 4).

L'aspect réalisé est celui d'une nappe uniforme de fibres de réticuline et de trousseaux compacts de fibres de collagène, bordées de cellules fibroblastiques et étouffant totalement la moëlle osseuse normale. Au sein de ce tissu fibreux, dense, existent quelques rares cellules de Sternberg authentiques.

4) Biopsie sans élément suspect de localisation médullaire de maladie de Hodgkin

C'est l'aspect de loin le plus fréquent (69 cas). Il n'y a pas de myélofibrose, pas de granulome ni, évidemment, de cellules de Sternberg. La moëlle peut être strictement normale (40 cas) ou bien riche, hyperplasique, "réactionnelle" avec érythroblastose, plasmocytose et éosinophilie, mais sans granulome vrai (11 cas) soit enfin pauvre, hypoplasique (18 cas).

3°. Signification des images histologiques

1) L'extension de la maladie de Hodgkin à la moëlle osseuse est certaine lorsqu'il existe des cellules de Sternberg. Encore ne faut-il pas les confondre avec des mégacaryocytes, le caractère différentiel étant l'absence de nucléole dans ces derniers.

a) Lorsqu'à ces cellules de Sternberg s'ajoutent une myélofibrose et un granulome, l'aspect réalisé est celui du type 3 de Lukes (38). Ces aspect est le plus fréquemment observé (sauf par RIPAULT et DUMONT (46) qui ne le classent qu'en seconde position: 4 cas sur 12) :

- DUHAMEL et coll. (25) : 80 % sur 29 cas
- HAN et coll. (31) : 10 cas sur 15
- ROSENBERG (50) : 29 cas sur 36
- WEBB et coll. (60) : 6 cas sur 11
- Observations personnelles : 8 cas sur 14.

Ces données font partie du tableau n° 5.

Par ailleurs, si l'on examine la fréquence de ce type histologique en fonction du stade de la maladie (tableau n° 3) on constate deux faits importants :

- Cette fréquence augmente avec le degré d'extension anatomique de la maladie : 2 au stade III et 6 au stade IV,
- Les localisations médullaires de ce type ne se voient que dans les formes B (avec signes généraux).

b) Lorsque les cellules de Sternberg sont disséminées dans une myélofibrose diffuse, sans granulome, l'aspect réalisé est celui du type 4 de Lukes dans sa forme fibreuse. Nous n'avons rencontré cet aspect qu'une seule fois (dans une forme IV B de la maladie) ; il serait le plus fréquent pour RIPAULT et DUMONT : 6 cas sur 12 ; son existence n'est pas individualisée par les autres auteurs dont les résultats sont résumés dans le tableau n° 5.

2) L'extension de la maladie de Hodgkin à la moëlle osseuse est probable lorsqu'il existe une myélofibrose localisée avec granulome mais sans cellules de Sternberg.

Il est généralement admis qu'en l'absence de cellules de Sternberg on ne peut parler de maladie de Hodgkin (12). Mais le problème est ici différent, car il ne s'agit pas de porter un diagnostic (lequel a déjà été fait précédemment en règle sur l'examen d'une biopsie ganglionnaire), mais de savoir à quoi correspond une telle image histologique.

Ce problème est très important, car la notion de l'extension à la moëlle de la maladie de Hodgkin modifie radicalement le pronostic et la stratégie thérapeutique.

Nous pensons que devant une biopsie médullaire où existe une myélofibrose localisée avec un granulome polymorphe, même sans cellules de Sternberg, et ce au cours d'une maladie de Hodgkin par ailleurs histologiquement prouvée, il faut faire comme si la maladie de Hodgkin était étendue à la moëlle. Cette assimilation est justifiée, à notre sens, par trois ordres d'arguments :

a) Le premier argument est l'analogie absolue du type de la myélofibrose et du granulome dans les deux circonstances (avec ou sans cellules de Sternberg) :

   - dans les deux cas, la myélofibrose est réticulinique et collagène, systématisée et mutilante, et surtout localisée sous forme nodulaire.
   - dans les deux cas également, le granulome polymorphe est strictement semblable quant aux éléments qui entrent dans sa constitution.

b) Le second argument est plutôt d'ordre différentiel : on ne voit pas quelle est l'affection qui, au cours d'une maladie de Hodgkin, par ailleurs histologiquement prouvée, pourrait donner de telles lésions médullaires, d'autant que nous n'avons observé un tel type de myélofibrose nodulaire que dans une seule autre circonstance : l'extension médullaire d'un carcinome. Cet argument nous semble très important et, sans doute, de même signification dans les deux cas : la localisation dans la moëlle osseuse de cellules carcinomateuses et de cellules de Sternberg entraîne le même phénomène de stroma réaction fibreuse localisée autour d'elles.

c) Le troisième argument enfin est l'analogie frappante de fréquence des deux types de lésions en fonction du stade de la

maladie : il existe une élévation parallèle de la fréquence des lésions certaines et des lésions probables au fur et à mesure que l'extension anatomique de la maladie est plus étendue (Tableau n° 3), et ceci pour tous les auteurs (sauf WEBB) et pour nous-même.

Notre opinion concernant la conduite à tenir devant des lésions histologiques de cette nature est d'ailleurs partagée par tous les auteurs qui ont étudié ce problème (25, 31, 50, 60).

Insistons enfin sur le fait que pour assimiler une myélofibrose à l'extension médullaire d'une maladie de Hodgkin, il faut que cette fibrose soit collagène, mutilante et surtout localisée, et qu'elle soit accompagnée d'un granulome polymorphe. Il ne faut en particulier pas se laisser induire en erreur par une myélofibrose collagène lorsqu'elle est oedémateuse et pauvre en cellules : il s'agit alors en règle d'une lésion post-radiothérapique.

3) L'extension de la maladie de Hodgkin à la moëlle osseuse est enfin improbable lorsqu'il n'existe ni myélofibrose, ni granulome ni, bien sûr, de cellules de Sternberg.

Un tel aspect n'a toutefois pas de valeur absolue étant donné l'exiguité du prélèvement biopsique. D'ailleurs, parmi les 8 biopsies simultanées effectuées (l'une à droite, l'autre à gauche), l'image histologique était normale 7 fois, et ceci des deux côtés, mais dans un cas, la biopsie droite était normale, alors que la gauche montrait une localisation hodgkinienne typique.

EN RESUME

La myélofibrose accompagne toujours les localisations à la moëlle osseuse de la maladie de Hodgkin, et réciproquement pensons-nous (tout au moins lorsque cette myélofibrose est localisée sous forme nodulaire, réticulinique et collagène, systématisée et mutilante). Son importance diagnostique est donc fondamentale.

STADE CLINIQUE DE LA MALADIE		Nb TOTAL BIOPSIES	M F + GRANULOME + CEL. STERN	M F DIFFUSE + CEL.STERN	MF + GRANUL sans CELL. STERNBERG	PAS DE LOCAL. HODGKIN
I	A	3	0	0	0	3
	B	0	/	/	/	/
II	A	9	0	0	0	9
	B	2	0	0	0	2
III	A	14	0	0	2	12
	B	13	2	0	0	11
IV	A	4	0	0	0	4
	B	38	6	1	3	28
TOTAL		83	8	1	5	69

TABLEAU N° 3 : Systématisation des aspects histologiques des 83 biopsies effectuées au cours de maladies de Hodgkin.

N° OBS.	STADE CLINIQUE	MYELOFIBROSE	GRANULOME	CELLULES STERNBERG	RICHESSE MEDULLAIRE	LOCALISATION CERTAINE ou PROBABLE
1	III B	RC - SM - L	OUI	OUI	++	CERTAINE
2	IV B	RC - SM - L	OUI	OUI	++	CERTAINE
3	IV B	RC - SM - L	OUI	NON	+	PROBABLE
4	IV B	RC - SM - D	NON	OUI	0	CERTAINE
5	IV B	RC - SM - L	OUI	OUI	++	CERTAINE
6	IV B	RC - SM - L	OUI	NON	++	PROBABLE
7	IV B	RC - SM - L	OUI	OUI	++	CERTAINE
8	IV B	RC - SM - L	OUI	OUI	++	CERTAINE
9	IV B	RC - SM - L	OUI	OUI	++	CERTAINE
10	IV B	RC - SM - L	OUI	OUI	++	CERTAINE
11	III A	RC - SM - L	OUI	NON	+	PROBABLE
12	III B	RC - SM - L	OUI	OUI	++	CERTAINE
13	IV B	RC - SM - L	OUI	NON	+	PROBABLE
14	III A	RC - SM - L	OUI	NON	++	PROBABLE

TABLEAU N° 4 : Etude analytique et signification des lésions constatées sur 14 biopsies médullaires avec localisation hodgkinienne certaine ou probable.

R = Réticulinique C = Collagène S = Systématisé
M = Mutilante L = Localisée D = Diffuse

AUTEURS	NOMBRE de BIOPSIES	NOMBRE et % de BIOPSIES "+"	ASPECTS HISTOLOGIQUES SELON NOMENCLATURE DES AUTEURS	REPARTITION DES CAS "POSITIFS" EN FONCTION DU STADE DE LA MALADIE							
				I		II		III		IV	
				A	B	A	B	A	B	A	B
DUHAMEL et coll. (25)	100	29 (29 %)	- nodules hodgkiniens : 29 - 80 % avec cellules de Sternberg		1		3		17		7
HAN et coll. (31)	38	15 (39 %)	- granulome typique : 10 - granulome sans cell. Sternberg : 2 - fibrose focale avec cellules réticulaires dystrophiques : 3						5		10
RIPAULT et DUMONT (46)	67 (adultes)	12 (18 %)	- aspect granulomateux et fibreux : 4 - aspect sarcomateux : 2 - aspect fibreux diffus : 6				1		1		10
ROSENBERG (50)	?	36	- cellules de Sternberg avec stroma cellulaire polymorphe approprié : 29 - granulome polymorphe avec fibrose sans cellules de Sternberg : 7	PAS DE RENSEIGNEMENTS							
WEBB et coll (60)	49	11 (22 %)	- cellules de Sternberg typiques : 6 - cellules réticulaires malignes avec fibrose et éosinophilie : 5	PAS DE RENSEIGNEMENT SUR LE STADE				6		5	
OBSERVATIONS PERSONNELLES	89	14 (17 %)	- fibrose avec granulome et cellules de Sternberg : 8 - fibrose diffuse avec cellules de Sternberg : 1 - fibrose avec granulome sans cellule de Sternberg : 5					2	2		10

TABLEAU N° 5 : Données de la littérature concernant les biopsies médullaires au cours de la maladie de Hodgkin.

LYMPHOSARCOME - RETICULOSARCOME

Nous n'envisagerons ici que l'extension médullaire de sarcomes ganglionnaires, spléniques ou digestifs, par ailleurs histologiquement prouvés.

Nous n'avons que peu d'exemples de cette pathologie : 4 réticulosarcomes (3 envahissements médullaires), 8 lymphosarcomes (8 envahissements médullaires).

La trame fibrillaire est souvent anormale avec myélofibrose réticulinique discrète accompagnée de quelques fibres de collagène. Le caractère le plus particulier, permettant dans une certaine mesure d'envisager l'extension médullaire d'un processus ganglionnaire plutôt qu'un processus primitivement médullaire est la fréquence du caractère désorganisé de la trame.

Nous ne pensons pas pouvoir donner de statistiques devant un nombre aussi peu important de cas.

Signalons que dans notre unique cas de sarcome sans envahissement médullaire, nous n'avons pas observé l'hyperplasie des ilôts lymphoïdes normaux de la moëlle signalée par DUHAMEL (23). Une telle réaction "immunologique" nous paraît vraisemblable, mais le seul cas dont nous disposons ne nous a pas permis, bien sûr, de vérifier cette hypothèse.

EXTENSIONS MEDULLAIRES DES CARCINOMES

Nous avons étudié 65 biopsies médullaires effectuées chez des malades ayant un carcinome ou suspects d'en avoir un. Ces biopsies ont été effectuées avec trois ordres d'indications :

- le cancer vient d'être diagnostiqué et la biopsie a alors pour but d'apprécier l'extension des lésions,
- le cancer est connu et a été traité, mais l'évolution ultérieure est émaillée de signes anormaux pouvant éventuellement correspondre à une dissémination métastatique,
- le cancer n'est pas connu, mais il existe une symptomatologie clinique ou paraclinique éventuellement en rapport avec une dissémination carcinomateuse.

Les corrélations anatomo-cliniques concernant ces observations ont été étudiées par ailleurs (18).

1°/ Fréquence et type des myélofibroses rencontrées

1) Une myélofibrose accompagne très fréquemment la présence de métastases ostéo-médullaires : 22 fois sur 26.

a. Cette myélofibrose est le plus souvent intense, collagène, mutilante, localisée autour des groupements néoplasiques, ou bien diffuse mais avec une densification nette autour des éléments carcinomateux. Nous avons rencontré cet aspect 20 fois. Le type histologique de la métastase était 13 fois tubulo-acineux, trabéculaire ou lobulé et 7 fois sous forme de petits amas ou ilôts de cellules.

b. Plus rarement, la myélofibrose est discrète, réticulinique, systématisée et mutilante, localisée, formant une sorte de filet n'enserrant qu'une ou deux cellules carcinomateuses à la fois (3 cas).

c. Métastases et myélofibrose détruisent une partie plus ou moins importante du tissu médullaire, entraînant une hypoplasie importante des trois lignées hématopoïétiques normales (9 fois), ou leur disparition complète (15 fois-).

Quant aux lamelles osseuses, elles sont modifiées 15 fois sur 26. Le plus souvent (9 fois), elles apparaissent épaissies avec même, dans deux observations, un aspect pagétoïde. Cet épaississement se rencontre presque exclusivement dans les formes avec myélofibrose. Il se fait 7 fois par néo-ostéogénèse endostale, 2 fois en plus par néo-ostéogénèse métamorphique à partir de la myélofibrose collagène.

2) Il est rare de rencontrer une myélofibrose et des anomalies des travées osseuses lorsqu'il n'y a pas de cellules néoplasiques décelables :

Dans trois observations sur 39, nous avons toutefois noté une myélofibrose collagène, mutilante, diffuse, accompagnée d'une ostéocondensation pagétoïde, et dont l'interprétation est difficile, nous le reverrons.

Par ailleurs, d'autres lésions non spécifiques ont été notées 27 fois dans ce groupe : moëlle "irritative" avec érythroblastose, plasmocytose et éosinophilie (15 fois), hypoplasie médullaire globale simulant un syndrome myéloprolifératif (2 fois). La moëlle osseuse n'était donc strictement normale que 9 fois.

2°/ Incidences pratiques de l'existence d'une myélofibrose

1) Valeur de la myélofibrose pour le diagnostic de métastase médullaire :

a. Lorsque la myélofibrose accompagne des métastases histologiquement évidentes par leur nature manifestement étrangère à la moëlle et les caractères cytologiques habituels de malignité (1, 34), le rôle diagnostique de cette myélofibrose est, bien sûr, très accessoire.

b. Lorsqu'il existe une myélofibrose sans cellules cancéreuses visibles, le problème est difficile ; il s'est posé à nous 3 fois : cette myélofibrose était collagène, mutilante, diffuse, accompagnée d'un aspect pagétoïde des travées osseuses

En l'absence de cellules néoplasiques, il est impossible d'affirmer la métastase mais, lorsque la suspicion clinique de dissémination néoplasique est très grande, il ne faut pas hésiter à étudier soigneusement plusieurs coupes prélevées à différents niveaux du bloc d'inclusion, surtout si la fibrose est inégalement répartie, si elle ne s'accompagne pas d'hyperplasie ni de dystrophie mégacaryocytaire, s'il n'y a aucun témoin de syndrome myéloprolifératif. Un argument suspect supplémentaire est représenté par l'existence d'un aspect "irritatif" de la moëlle. Quant à l'aspect pagétoïde, il est quasiment impossible de différencier celui "réactionnel" à une métastase de celui d'une authentique maladie de Paget, ceci toujours dans cette circonstance où on ne voit pas de cellules cancéreuses : l'intensité de la néo-ostéogénèse peut être identique dans les deux cas ; la myélofibrose accompagnant une métastase peut être aussi vascularisée que celle d'une maladie de Paget. Ce n'est donc en définitive que le contexte anatomo-clinique qui permettra de résoudre ce difficile problème.

2) Valeur de la myélofibrose pour le diagnostic de nature du cancer primitif responsable de la métastase médullaire :

L'organisation tissulaire et la morphologie cellulaire ont une place prépondérante pour tenter de préciser le siège du cancer primitif.

Sur 26 métastases, nous avons pu évoquer 14 fois le siège du cancer primitif :

- prostate 5 fois : 5 ostéomyéloscléroses,
- sein 4 fois : 4 fibroses collagènes denses, 2 ostéosclé roses,
- carcinome bronchique anaplasique 3 fois : 1 fibrose réticulinique discrète,
- tube digestif 1 fois : aucune fibrose,
- carcinome épidermoïde (1 col utérin) : aucune fibrose.

Dans les 12 autres biopsies, il s'agissait soit de quelques très rares îlots cellulaires carcinomateux, soit de nappes de cellules totalement indifférenciées ; dans ces cas, nous avons toujours noté la présence d'une discrète fibrose réticulinique systématisée.

Ainsi, une myélofibrose collagène intense se voit surtout en cas de cancer de la prostate et du sein : l'ostéosclérose associée est très évocatrice de l'origine prostatique du carcinome primitif, Quant aux nappes cellulaires indifférenciées, il est possible de tirer argument de l'existence d'une myélofibrose, même discrète, pour orienter plutôt vers une métastase que vers l'extension médullaire d'un réticulosarcome mais ceci n'a rien d'absolu.

EN RESUME

L'existence d'une myélofibrose est très fréquente dans les métastases ostéo-médullaires des carcinomes (85 %). Sa constatation, même lorsqu'il n'y a pas de cellules néoplasiques visibles, doit faire suspecter l'existence d'une métastase, et peut même orienter vers le siège du carcinome primitif en cause. Enfin, lorsque la myélofibrose est importante, elle peut étouffer la moëlle hématopoïétique normale, et ceci doit rendre prudent dans l'administration des thérapeutiques myélo-aplasiantes éventuellement employées

-=-=-

MALADIE	NOMBRE de BIOPSIES	TYPE et FREQUENCE des MYELOFIBROSES
LEUCOSES AIGUES	71	RSD = 13 CM = 1
SYNDROMES MYELO-PROLIFERATIFS :		
- LMC	44	RSD = 10 CMD ou L = 5
- VAQUEZ	51	RSD = 7 CM $\pm$ 0,5 = 9
- THROMBOCYTEMIES	5	/
- SPLENOMEGALIES MYELOIDES	49	RSD = 11 CMD = 38+0,5 = 35
L L C	47	RSD = 11
WALDENSTRÖM	13	RSD = 8
LYMPHO-HISTIOCYTOSE	3	RSD = 3
MYELOME	24	/
HODGKIN	83	RCML = 13 RCMD = 1
LYMPHOSARCOMES et RETICULOSARCOMES	12	RSD = 11
CARCINOMES		
- AVEC METASTASES MEDULLAIRES	26	CML = 22 + 0,5 = 9
- SANS METASTASES MEDULLAIRES	39	CMD + 0.S = 3

TABLEAU RECAPITULATIF du type et de la fréquence des myélofibroses constatées au cours de 467 biopsies médullaires.

R = réticulinique C = collagène S = systématisée
M = mutilante L = localisée D = diffuse
OS = ostéo-sclérose.

S I G N I F I C A T I O N

D E S M Y E L O F I B R O S E S

-=-=-=-=-

Nous avons vu la fréquence et les caractères des fibroses médullaires au cours de divers états hématologique pathologiques. Nous allons maintenant tenter d'en cerner la signification.

1/ LES CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES DES MYELOFIBROSES

Le fait qu'elles soient réticuliniques ou collagènes n'est probablement pas très important en ce qui concerne leur signification.

Lorsqu'une fibrose est discrète, l'augmentation de la quantité de fibres conjonctives se fait sous forme de fibres argyrophiles, dites de réticuline. Réciproquement, les myélofibroses intenses sont toujours collagènes. Il y aurait en somme une différence quantitative, mais non une différence qualitative fondamentale entre les fibres du collagène et les fibres argyrophiles, et ces dernières seraient, au cours des myélofibroses, des fibroses de nature collagène simple dépourvues de constituants glucido-lipidiques, et donc P.A.S. négatives (29) : nous avons confirmé ce fait sur la cinquantaine de colorations par le P.A.S. que nous avons effectuées.

2/ SUR LE PLAN PHYSIO-PATHOLOGIQUE

La signification d'une fibrose peut être double : processus réactionnel ou processus prolifératif.

A.- La signification de lésion réactionnelle est probable par exemple au cours de métastases médullaires de carcinomes viscéraux, ou de localisations médullaires d'hématosarcomes: la signification de la myélofibrose est alors celle d'une stroma réaction.

Parmi les facteurs non spécifiques impliqués dans la survenue d'une myélofibrose, on a surtout insisté sur la nécrose cellulaire, que son origine soit métabolique, vasculaire (3), ou liée à la thérapeutique. La nécrose apporterait une importante quantité de matériel protidique utilisé pour la synthèse des fibres conjonctives.

B.- L'hypothèse selon laquelle la myélofibrose représenterait un phénomène prolifératif (prolifération fibroblastique primitive) mérite surtout d'être discutée dans la myélofibrose aigue de LEWIS et SZUR (38) et dans la splénomégalie myéloïde primitive, ces deux affections constituant en effet, dans la conception de DAMESHEK, la forme aigue et la forme chronique d'une prolifération fibroblastique de type néoplasique (16).

Des arguments intéressants, quant à l'éventuelle origine proliférative des myélofibroses, sont apportés par les études chromosomiques. VAN SLYCK et coll. (56) étudiant un malade atteint de myélofibrose aigue ont noté l'existence d'un chromosome marqueur dans les myéloblastes (1-3 translocation), alors que le caryotype des fibroblastes était normal. Dans ce cas donc, la prolifération ne peut pas être considérée comme se faisant primitivement aux dépens des fibroblastes, et la myélofibrose n'est que secondaire, réactionnelle.

HENTEL et HIRSCHHORN (32) étudiant un malade atteint de leucose myéloïde chronique typique avec chromosome Ph 1, et un malade atteint de leucose aigue avec trisomie dans le groupe chromosomique C, pensent que, au moins une partie des fibroblastes dérivent des cellules hématopoïétiques (car elles présentent les mêmes anomalies chromosomiques), et font donc partie de la prolifération leucémique : la myélofibrose doit donc être considérée ici comme étant primitive.

En somme, il est possible que dans de rares cas la myélofibrose puisse être considérée comme un processus primitivement prolifératif d'origine fibroblastique, mais dans la grande majorité des cas, sa signification est celle d'un processus réactionnel, secondaire à des troubles métaboliques souvent encore mal expliqués.

-=-=-

C O N C L U S I O N S

Au terme de cette étude concernant 467 biopsies médullaires, quelques notions générales peuvent être dégagées concernant les fibroses de la moëlle osseuse hématopoïétique.

La caractérisation d'une myélofibrose, selon les trois critères que nous proposons : constitution physico-chimique (myélofibrose réticulinique ou collagène), rapports avec la trame normale (myélofibrose systématisée ou mutilante) et topographie (myélofibrose diffuse ou localisée), nous semble susceptible d'apporter une simplification et une uniformisation des descriptions histo-pathologiques, pouvant rendre plus fructueuse la comparaison de séries différentes.

La valeur diagnostique de la myélofibrose est surtout importante dans la splénomégalie myéloïde où sa présence est constante, dans la maladie de Hodgkin et les métastases ostéo-médullaires des carcinomes où son caractère localisé est très évocateur, et dans la lympho-histiocytose. Dans la maladie de Waldenström, sa présence est précieuse au diagnostic.

La valeur pronostique de la myélofibrose au cours d'une hémopathie est défavorable du fait de l'étouffement myéloïde qu'elle entraîne et, lorsqu'elle est responsable de ponctions blanches, par la difficulté qu'elle introduit dans la surveillance des chimiothérapies myélo-aplasiantes. De plus, sans que la cause en soit clairement démontrée, elle est de mauvais pronostic dans les leucoses aigues myéloblastiques au début et dans les leucoses myéloïdes chroniques lorsqu'elle survient en cours d'évolution.

Lu et approuvé :

Le Président de Thèse :

Professeur G. BILSKI-PASQUIER

Lu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté de Médecine BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

Professeur P. MILLIEZ

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

1. ASKANAZY M., KNOCHENMARK
in HENKE F., LUBARSCH O. : Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, tome 1, 2ème partie - Berlin - Springer, 1927.

2. BAUERMEISTER D.E. : Quantitation of bone marrow reticulin. A normal range - Amer. J. Clin. Path., 56, 24-31, 1971.

3. BENGISSON U., HAGMAG B., KUTTI J. : Bone marrow infarctions in a case of aleukemic lymphocytic leukemia.- Acta Med. Scand., 188, 1-3, 1970.

4. GERGSMAN K.L., VAN SLYCK E.J. : Acute myelofibrosis. An accelerated variant of agnogenic myeloid metaplasia - Ann. Intern. Med., 74, 232-235, 1971.

5. BERNALOU A., LOO H., PROST R.J., DOUMENC J., ZITTOUN R., BILSKI PASQUIER G. : Thrombocytémies primitives et thrombocytémies secondaires. A propos de 39 observations - Sem. Hôp. Paris, 44, 2092-2100, 1968.

6. BERNADOU A., CLAUVEL J.P., ANTEBI L., BILSKI PASQUIER G. : La maladie de Vaquez. Etude clinique et évolutive. A propos de 144 observations. Sem. Hôp. Paris, 44, 2101-2112, 1968.

7. BILSKI PASQUIER G., PERLES C. : Les transformations de l'érythrémie de Vaquez en splénomégalie myéloïde. - Sem. Hôp. Paris, 38, 2774-2775, 1962.

8. BOURDONCLE B.A., DOAN C.A. : Myelofibrosis. Clinical, hematologic and pathologic study of 110 patients.- Amer. J. Med. Sci., 37, 697-715, 1962.

9. BURKHARDT R. : Atlas d'histopathologie clinique de la moëlle osseuse et des os. 1 vol. - Masson et Cie Edit., Paris, 1971.

10. BURSTON J., PINNIGER J. : The reticulin content of bone marrow in haematological disorders - Brit. J. Haemat., 9, 172-184, 1963.

11. CAZAL P. : Appareil hémolymphatique. In J. DELARUE et LAUMONIER R. : Anatomie Pathologique, Tome I, 2ème partie, chapitre II - Flammarion Edit., Paris, 1969.

12. CHESNEAU A.M., SULTAN C. : Lymphomes malins - Classification histologique. in DREYFUS B. Le Sang, Flammarion Edit., Paris, 1971, p. 328-332.

13. CHOMETTE G., DUMONT J., PINAUDEAU Y., AURIOL M., BROCHERIOU C. : Les îlots lymphoïdes de la moëlle osseuse. Ann. Anat. Path., 12, 91-100, 1967.

14. CROIZAT P., REVOL L., PLAUCHU M., PALIARD P. : La myélosclérose (ou réticulo-myélose aleucémique). Anatomie Pathologique et nosologie, Journal de Médecine de Lyon, 1, 3-12, 1964.

15. DAMESHEK W. : Some speculations on the myeloproliferative syndromes Blood, 6, 372-375, 1951.

16. DAMESHEK W., GUNZ F.W. : Leukemia - 1 vol., Grune and Stratton, New York, 1964.

17. DAMESHEK W. : Chronic lymphocytic leukemia. An accumulation disease of immunologically incompetent lymphocytes - Blood, 29, 566-584, 1967.

18. DIEBOLD J., DEVRED C. : Intérêt de la biopsie médullaire en carcinologie - A propos de 65 observations - Z. Krebsforsch. 78, 282-289, 1972.

19. DUHAMEL G. : Principaux aspects histopathologiques des syndromes myéloprolifératifs - Sem. Hôp. Paris, 38, 2763-2767, 1962.

20. DUHAMEL G. : Les scléroses de la moëlle osseuse - Pres. Méd., 73, 17-20, 1965.

21. DUHAMEL G. : Les lésions histologiques de la moëlle osseuse à la période initiale des leucoses aigues de l'adulte : étude par biopsie de moëlle. N.R.F., Hémat., 5, 769-774, 1965.

22. DUHAMEL G., GUERRA L. : Un syndrome hématologique difficile à définir : la myélofibrose lymphoïde. Etude nosologique de 6 observations. Presse Médicale, 74, 585-590, 1966.

23. DUHAMEL G. : Les nodules lymphoïdes de la moëlle osseuse. Aspect physiologique et pathologique. Essai d'interprétation - Pres. Méd., 76, 1947-1950, 1968.

24. DUHAMEL G., NAJMAN A., ANDRE R. : L'histologie de la moëlle osseuse dans la maladie de Vaquez et le problème de la myélosclérose. A propos de 70 biopsies. - N.R.F. Hémat., 10, 209-222, 1970.

25. DUHAMEL G., NAJMAN A., ANDRE R. : Les localisations à la moëlle osseuse de la maladie de Hodgkin. Leur place dans l'évolution de la maladie. Etude par biopsie médullaire de 100 observations - Pres. Méd., 79, 2305-2308, 1971.

26. DUMONT J. : Renseignements fournis par l'histologie de la moëlle osseuse au cours des leucoses aigues de l'adulte - Mémoire C.E.S. Ana-Path., Paris, 1968.

27. FLANDRIN G., RIPAULT J. : Histiolymphocytose médullaire et splénique de l'adulte. Etude de 19 cas - Actual. Hémat., 3, 18-29, 1969.

28. FLANDRIN G. : Leucémie lymphocytaire chronique et infiltration lymphocytaire médullaire - In DREYFUS B. "Le Sang", Flammarion Edit., 1971, p. 287-297.

29. GANTER P., JOLLES G. : Histochimie normale et pathologique - Tome 2, chapitre 14, Gauthier-Villars Edit., Paris, 1970.

30. GRALNICK H.R., HARBOR J., VOGEL C. : Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia - Blood, 37, 152-162, 1971.

31. HAN T., STUTZMAN L., ROQUE A.L. : Bone marrow biopsy in Hodgkin's disease and other neoplastic diseases - JAMA, 217, 1239-1241, 1971.

32. HENTEL J., HIRSCHHORN K. : The origin of some bone marrow fibroblasts. Blood, 38, 81-86, 1971.

33. JACQUILLAT C., CHOME J., TANZER J., LASNERET J., BOIRON M., BERNARD J. : Etude histologique de la moëlle osseuse prélevée par biopsie dans les splénomégalies myéloïdes primitives - Sem. Hôp. Paris; 43, 2269-2279, 1964.

34. JAFFE H.L. : Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. 1 vol. Chap. 33, Philadelphia : Lea and Fibiger, 1968.

35. KUNDEL D.N., BRECHER G., BODEX G.P., BRITTIN G.M. : Reticulin fibrosis and bone infarction in acute leukemia. Implications for prognosis. Blood, 23, 526-530, 1964.

36. LEBEUX Y., GANTER P. : Etude histopathologique et cytologique de la maladie de Waldenström - Ann. Ana. Path., 8, 377-416, 1963.

37. LEWIS S.M., SZUR L. : Malignant myelosclerosis - Brit. Med. J;, 1, 472-477, 1963.

38. LUKES R.J., BUTLER J.J. : The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease - Cancer Res., 26, 1063-1081, 1966.

39. MARCHAL G., DUHAMEL G. : Atlas de biopsies de la moëlle osseuse. S.P.E.I. Edit., Paris, 1962.

40. MODAN B. : Polycythemia : a review of epidemiological and clinical aspects. Chron. Dis., 18, 605-615, 1965.

41. PETERS M.V., ALISON R.E., BUSH R.S. : Natural history of Hodgkin's disease as related to staging - Cancer, 19, 308-316, 1966.

42. PITCOCK J.A., REINHARD E.H., JUSTUS B.W., MENDELSOHN R.S. : A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibroses - Ann. Intern. Med., 57, 73-84, 1962.

43. POLICARD A., COLLET A. : Physiologie du tissu conjonctif normal et pathologique : 1 vol. Masson Edit., Paris, 1961.

44. RAMACHANDRAN G.N. : Molecular structure of collagen - Int. Rev. Connect. Tissue Res., tome 1, Academic pres. New York, 1963, p.127-183.

45. RAPPAPORT H. : Tumors of the hematopoietic system - 1 vol. Armed Forces Institute of Pathology - Washington, 1966.

46. RIPAULT J., DUMONT J. : Anatomie pathologique de la maladie de Hodgkin in Actualités Hématol., 5ème série, Masson et Cie édit., Paris, 1971, p. 60-67.

47. ROBB-SMITH A.H.T. : The functional significance of connective tissue. in FLOREY, General Pathology, 4ème édit., 1 vol., Lloyd Luke, London, 1970.

48. ROBERTS B.E., WOODS C.G., MILES D.W., PATERSON C.R. : Bone changes in polycythemia vera and myelosclerosis - J. Clin. Path., 22, 696-700,196

49. ROHR K. : Das menschlicke Knohenmark - 1 vol. Stuttgart, Thieme, 1949.

50. ROSENBERG S.A. : Hodgkin's disease of the bone marrow - Cancer Res., 31, 1733-1736, 1971.

51. SIMON F., DIEBOLD J., BOUSSER J. : Ostéoses condensantes des hémopathies et médullopathies - Rev. Prat., 21, 3437-3451, 1971.

52. SULTAN C., CHESNEAU A.M. : Diagnostic des myélofibroses in DREYFUS (B) : "Le Sang", Flammarion Edit., 1971, p. 167-169.

53. TANZER J., MAJEAN Y., JACQUILLAT C., RIPAULT J., CHOME J. : Fibrose médullaire et érythroblastose splénique dans la leucémie myéloïde chronique - N.R.F. Hemat., 7, 801-808, 1967.

54. TANZER J., RIPAULT J., FLANDRIN G., JACQUILLAT C. : Fibroses médullaires - in Actual. Hémat., 4ème Série, Masson et Cie Edit., Paris, 1971, p.274-28[illegible]

55. TANZER J. : Leucémie myéloïde chronique - in DREYFUS B. "Le Sang" - Flammarion Edit., Paris, 1971, p.274-284.

56. VAN SLYCK E.J., WEISS L., DULLY M. : Chromosomal evidence for the secondary role of fibroblastic proliferation in acute myelofibrosis. Blood, 36, 729-735, 1970.

57. VELICAN D., RADU S., VELICAN C. : L'histochimie de la fonction glucidique de la réticuline humaine - Ann. Histochim., 10, 81-92, 1965.

58. WAITZ R., MAYER S., MAYER G. : Splénomégalie myéloïde et autres formes d'ostéomyélosclérose. Encyclopédie Med. Chir., 1963, 13011n, C 10.

59. WAITZ R., MAYER S., MAYER G. : Aspects histologiques des myélosclérose. Sem. Hôp. Paris, 38, 67-68, 1962.

60. WEBB D., UBOGY G., SILVER R. : Importance of bone marrow biopsy in the clinical staging of Hodgkin's disease - Cancer, 26, 313-317, 1970.

61. WEISSBERGER A.S. : The significance of dry taps bone marrow aspirations. Amer. J. Med. Sci., 229, 63-68, 1955.

62. WINTROBE M.M. : Clinical hematology - Sixth Edit., 1 vol., Lea and Febiger, Philadelphia, 1967.

63. ZITTOUN R., DIEBOLD J., GORIN N.C. : Leucémies aigues avec myélofibrose. N.R.F. Hemato., 12, 229-240, 1972.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-